

167  
**THESIS**

**MUNICH**

1964

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

---

# Zur Frage der Verwertung von parenteral verabreichten Proteinhydrolysaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margarete Frobenius  
aus Nürnberg

LANE MEDICAL LIBRARY OF  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR  
PALO ALTO, CALIFORNIA

München 1964



Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

---

# Zur Frage der Verwertung von parenteral verabreichten Proteinhydrolysaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margarete Frobenius

aus Nürnberg

München 1964



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40154022\\_0060](https://archive.org/details/IA40154022_0060)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. Hart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 12. 1964

## Inhaltsverzeichnis

|                                          |       |
|------------------------------------------|-------|
| Einleitung . . . . .                     | 5     |
| Parenterale Aminosäuren-Zufuhr . . . . . | 8     |
| Fragestellung . . . . .                  | 13    |
| Material und Methode . . . . .           | 13    |
| Das Proteinhydrolysat . . . . .          | 14    |
| Eichkurve . . . . .                      | 14    |
| Meßmethoden . . . . .                    | 14    |
| Reagentien . . . . .                     | 15    |
| Untersuchungsgang . . . . .              | 15    |
| Untersuchungsergebnisse . . . . .        | 16    |
| 10 Abbildungen . . . . .                 | 18—27 |
| Diskussion . . . . .                     | 28    |
| Zusammenfassung . . . . .                | 33    |
| Literaturverzeichnis . . . . .           | 34    |

## Einleitung

Alle Lebensvorgänge stehen mit dem Eiweißstoffwechsel in engster Beziehung. Es gibt keine lebende Zelle, die nicht Eiweiß enthält (*H. Bucher*). Die funktionellen und morphologischen Leistungen der Zellen und Gewebe, mit ihren fermentativen und hormonalen Prozessen, sind ohne die Proteine und ihre Bausteine, die Aminosäuren, nicht denkbar (*Th. O. Lindenschmidt*). Während die Lipide und Kohlenhydrate als Energielieferanten im Stoffwechsel sich gegenseitig substituieren können, sind das Eiweiß und seine Grundbausteine durch die vorwiegend konstruktiven Aufgaben nicht zu ersetzen. Diese Aufgaben umfassen den Ersatz der im physiologischen Eiweißumsatz abgebauten Zelleiweißkörper, die Synthese aller Fermente und Hormone, den Aufbau von Protoplasma und Kernsubstanz, besonders im wachsenden Organismus, sowie die Lieferung spezifischer Biokatalysatoren. Verlust an Eiweiß unter physiologischen und pathologischen Bedingungen kann durch Zufuhr von biologisch hochwertigen Proteinen kompensiert werden. Die biologische Wertigkeit des Eiweißes wird vom Gehalt an „essentiellen“ Aminosäuren bestimmt. Die bilden einerseits Gerüstsubstanzen der Gewebe und besitzen andererseits im Rahmen des Bau- und Betriebsstoffwechsels Wirkstoffcharakter (*Th. O. Lindenschmidt*). Die „essentiellen Aminosäuren“, auch „exogene Aminosäuren“ genannt, müssen dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden. Bei einem ungenügenden Angebot werden deshalb die essentiellen Aminosäuren zur Erfüllung ihrer spezifischen Aufgaben durch Abbau von körpereigenem Eiweiß dem Organismus zur Verfügung gestellt. Die nicht essentiellen oder endogenen Aminosäuren werden vom Organismus selbst gebildet (*J. Rehn*). Die klassischen Arbeiten von *Rose* und seinen Mitarbeitern, die 1931 den Beweis für die Lebensnotwendigkeit der „essentiellen Aminosäuren“ erbrachten, ließen vermuten, daß die endogenen Aminosäuren in der Nahrung nicht notwendig sind. Dies erwies sich als nicht richtig. Ihr Fehlen in der Nahrung und ihre Synthese im Organismus führen vielmehr zu einem Abbau anderer, auch essentieller, Aminosäuren aus körpereigenem Eiweiß. Vermehrte Zufuhr einer einzigen Aminosäure führt zu Aminoacidurie (*V. Klingmüller*). Wie *Cannon* mit verschiedenen Tierexperimenten nachweisen konnte, ist die gleichzeitige Aufnahme aller „essentiellen Aminosäuren“ für die ungestörte Synthese höhermolekularer, arteigener Eiweißkörper notwendig. Die Sonderstellung der „essentiellen Aminosäuren“ zeigt sich auch darin, daß der Organismus versucht, die Aminosäurezusammensetzung der Albumine und Globuline selbst unter pathologischen Bedingungen konstant zu halten (*Th. O. Lindenschmidt*).

Im Eiweiß- und Aminosäurenstoffwechsel besitzt die Leber eine zentrale Stellung. Das Nahrungseiweiß wird durch die proteolytischen Fermente des Magen-Darm-Traktes gespalten. Die dabei entstehenden Aminosäuren werden

überwiegend im Dünndarm resorbiert, während ein unbedeutender Anteil im Dickdarm zur Resorption gelangen soll (*L. Heilmeyer*). Vermutlich werden vorübergehend Aminosäure-Phosphorverbindungen durch Ausnutzung gebundener Energie gebildet. Dadurch wird die Aminosäurenresorption gefördert (*L. Heilmeyer*). Über die Pfortader werden die Aminosäuren der Leber zugeführt. Diese bildet aus den Aminosäuren Reserveeiweiß, aus dem alle Organproteine und das Plasmaalbumin aufgebaut werden (*Th. O. Lindenschmidt*). Die Leber enthält die Fermente des Aminosäurenstoffwechsels in hoher Konzentration. Die für den spezifischen Abbau einzelner Aminosäuren notwendigen Katalysatoren sind bisher nur in der Leber nachgewiesen worden (*W. Gerock*). Für den Proteinaufbau aus Aminosäuren scheint ein genügend hoher Glycogenvorrat der Leber notwendig zu sein (*F. Götz*). Es ist wahrscheinlich, daß die Ribonucleinsäure als Matrize die qualitativen Werte der entstehenden Eiweißkörper entscheidend beeinflusst. Nach der heutigen Auffassung findet die spezifische Anordnung der Aminosäuren an den Nucleoproteiden statt. Das fertige Eiweiß löst sich dann von diesem ab und ordnet sich durch innermolekulare Bindungen räumlich an (*L. Heilmeyer*). Maßgebend für die Stoffwechselvorgänge der Aminosäuren in der Leber sind die intrazellulären Metabolitenkonzentrationen. Die jeweilige Serumkonzentration ist das Ergebnis aus dem Zu- und Abfluß der Eiweißbausteine (*W. Gerock*).

Der „Protein-Pool“ der Leber ist das Depot für Reserveeiweiß, das vor allem in Notsituationen dem Organismus zur Verfügung gestellt wird. Dem Serumalbumin kommt eine bedeutende Mittlerrolle im Eiweißstoffwechsel zu. Als Quelle der Zell- und Organproteine wird bei Eiweißmangel und Eiweißverlusten zunächst das Serumeiweiß mobilisiert (*Th. O. Lindenschmidt*). Im Verlauf schwerer Erkrankungen der Leber kann sich auch die Aminosäurezusammensetzung des Serumalbumins pathologisch verändern. Andererseits haben Untersuchungen von Hepatitis- und Verschlussikteruspatienten in vielen Fällen keine wesentliche Dysproteinämie ergeben (*D. Müting*). — Der Albumingehalt des Serums bestimmt den kolloidosmotischen Druck des Blutes, der für den Wasser- und Elektrolyttransport im Organismus entscheidend ist (*Th. O. Lindenschmidt*). Die Globuline haben ihre Aufgabe besonders im Transport der Lipide und in der Bildung von Komplement und Antikörpern.

Bei unzureichender Proteinzufuhr mit der Nahrung und ungenügender Resorption wird das körpereigene Eiweiß zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen herangezogen. Als Folge von Eiweißmangelfunktionen werden die „sekundären Aminosäurenschalen“ (*Th. O. Lindenschmidt*) der Strukturproteine der Gewebszellen, besonders Muskel- und Lebereiweiß, abgebaut. Erst bei sehr lang anhaltender Hypoproteinämie werden die Plasmaalbumine wegen ihres hohen Gehaltes an exogenen Aminosäuren zur Deckung des Aminosäuredefizits benutzt. Ein ständig steigender Eiweißverlust führt schließlich auch zur Abnahme der Globulinfraktion des Plasmas. Wenn ein nur kurzfristiger Eiweißmangel besteht und die daraus resultierende Hypoproteinämie nicht

schwerwiegend ist, kann vielfach mit eiweißreicher und kalorisch hochwertiger Kost eine positive N-Bilanz erzielt werden (*F. Eisenreich* und *F. Schedel*). Schwieriger ist die Beseitigung einer Hypoproteinämie bei chronischen Erkrankungen der Leber und des Magen-Darm-Traktes. Für die Entstehung der Leberparenchymschäden mit Störungen im Eiweißstoffwechsel spielen viele Faktoren eine Rolle. Neben unzureichender Zufuhr von Proteinen über eine längere Zeitspanne und eine verminderte Eiweißsynthese stehen vermehrter Eiweißabbau zu Aminosäuren und die gestörte oxydative Desaminierung der Aminosäuren mit Bildung pathologischer Abbauprodukte im Vordergrund. Bekanntlich gehen die Dünndarmerkrankungen wie die Sprue oder postoperative Zustände wie Magenresektionen mit chronischen Resorptionsstörungen einher. Eine mangelhafte Eiweißsynthese ist bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen die Regel. Abbaustörungen sind schon frühzeitig nachweisbar (*D. Müting*), so zum Beispiel beim Coma hepaticum und bei der Lebercirrhose. Derartige Störungen im Eiweißstoffwechsel sind nur durch parenterale Zufuhr von hochwertigen Proteinhydrolysaten zu beheben. Durch zahlreiche Erkrankungen des Digestionstraktes oder nach Operationen im Abdomen ist eine Eiweißzufuhr auf oralem Wege unzureichend oder vorübergehend unmöglich, so daß hier auf die parenterale Ernährung zurückgegriffen werden muß (*W. Schettler* und *W. Schwartzkopff*). Zahlreiche Autoren haben in Untersuchungen festgestellt, daß ein operativer Eingriff bei nachgewiesenem Eiweißmangel ein großes Risiko bedeutet. Nach Verwundungen und Verbrennungen, bei malignen Tumoren und Blutverlusten kommt es als Zeichen einer katabolischen Stoffwechsellage zu Eiweißverlusten, die bis zu 100 g pro Tag betragen können. Nach großen chirurgischen Eingriffen sind N-Verluste bis 20 g pro Tag keineswegs selten (*J. Rehn*, *H. Bucher*, *Th. O. Lindenschmidt*).

Das hypoproteinämische Stadium zeigt sich klinisch in allgemeiner Schwäche, Abmagerung, Bradycardie, Blutdrucksenkung, Anämie und Resistenzschwäche infolge der Afermentie, ferner in Störungen der Hormonbildung. Außerdem werden Hypokaliämie und Hypophosphatämie beobachtet. Von *Duesberg* wurden diese Krankheitsbilder als „Eiweißkachexie“ bezeichnet (*F. Eisenreich* und *F. Schedel*, *K. Steinbereithner*, *G. Schettler* und *W. Schwartzkopff*).

Gerade für die Chirurgie hat sich die parenterale Aminosäurentherapie sowohl in der Operationsvorbereitung als auch für einen ungestörten postoperativen Verlauf, als höchst bedeutungsvoll erwiesen. Durch Zufuhr von Proteinhydrolysaten vor jeder größeren Operation verhindert man eine Eiweißmangelsituation oder behebt diese. Damit begegnet man der nach jedem operativen Eingriff herabgesetzten Infektionsresistenz, der verzögerten Wundheilung, den Gefahren eines Volumenmangel-Kollapses und anderen postoperativen Komplikationen (*K. Steinbereithner*). Eine optimale Ernährung auf parenteralem Wege gewinnt deshalb bei katabolischer Stoffwechsellage zunehmende Bedeutung.

Jedes Trauma ist mit einem gesteigerten Proteinabbau verbunden. Nach *Schreier* und Mitarbeitern, *Rehn* und *Bucher* versucht der Organismus als Voraussetzung einer ungestörten Heilung, möglichst viele Eiweißbausteine in das Wundgebiet zu bringen. Durch vermehrte Ausschüttung von ACTH steigt der Corticoidspiegel in der Nebennierenrinde an. Damit wird erzielt, daß vermehrt Eiweiß abgebaut wird. Der Abbau von Fett und Kohlenhydraten wird dagegen gehemmt. Durch diese „Stress-Reaktion“ nach *Selye*, die als Alarmsymptom zu werten ist, tritt eine negative N-Bilanz auf. Die Kontrolle der Aminosäureausscheidung ergibt beträchtliche Werte an Aminostickstoff im Urin (*J. Rehn*, *K. Steinbereithner*, *K. Schreier* und *H. Karch*). Gleichzeitig ist der Aminosäurespiegel als Folge der gesteigerten Proteolyse erhöht (*J. Rehn*, *H. Bucher*). — Durch den Eiweißmangel wird in erster Linie die Leber geschädigt. Nach Untersuchungen von *Müting* findet man bei Lebererkrankungen frühzeitig einen Anstieg der Aminosäuren im Serum und einen Anstieg des freien  $\alpha$ -Aminostickstoffs in Serum und Plasma. Ebenso wurde eine Hyperaminoacidurie nachgewiesen (*D. Müting*, *K. Schreier* und *H. G. Sattelberg*). Die frühzeitige Störung der oxydativen Desaminierung und der Synthese der Struktur- und Plasmaproteine aus Aminosäuren führt zu einem vermehrten Auftreten an Eiweißabbauprodukten (*Th. O. Lindenschmidt*). *Dent* erklärt diese erhöhte Aminosäureausscheidung damit, daß infolge der Hyperaminoacidurie der Schwellenwert für die Aminosäuren in den Glomeruli überschritten wird und die Rückresorption in den Glomeruli abnimmt (*C. E. Dent*). Bei allen Parenchymschäden der Leber tritt ein *circulus vitiosus* ein, das heißt, das zugeführte Proteinhydrolysat kann von der Leber nicht mehr voll verwertet werden und der sich steigernde Eiweißmangel führt zu weiterer Organschädigung. Neben der verminderten Oxydationsfunktion der Leber tritt auch eine Störung der Entgiftungsfunktion auf, welche einen Anstieg des Phenols und Indikans in Serum und Urin zur Folge hat (*D. Müting*). Die Anreicherung dieser pathologischen Stoffwechselprodukte bewirkt schließlich die Autointoxikation des Organismus (*Th. O. Lindenschmidt*).

### *Parenterale Aminosäurenzufuhr*

Es ist heute ein fester Bestandteil der klinischen Therapie, daß nach jedem größeren Operationseingriff, nach erheblichen Traumen und Gewebeeinschmelzungen in der eigentlichen Regenerationsphase neben Mineralien, Elektrolyten, Energiespendern in Form von Kohlenhydraten und Fettemulsionen auch Eiweißbausteine im optimalen Verhältnis zugeführt werden. Nach den meisten größeren Operationen im Abdomen, bei Perforationsereignissen und Rupturen, bei stenosierenden Tumoren des Ösophagus und Magens sowie bei allen Formen des akuten Abdomens ist die Nahrungszufuhr auf oralem Wege für kürzere oder längere Zeit kontraindiziert oder nur ungenügend möglich. Auch

als zusätzliche Maßnahme zur Sondenernährung bei Patienten, die durch Nahrungsfisteln ernährt werden, hat sich die parenterale Zufuhr von Eiweißhydrolysaten als wirkungsvoll erwiesen; ebenfalls bei Duodenal-, Jejunal- und Pankreasfisteln, die immer mit erheblichen Resorptionsstörungen und Verwertungsstörungen verbunden sind. Bei chronischen Entzündungen des Dickdarms kann man durch Ruhigstellung des Darmes den Krankheitsverlauf bessern (*G. Schettler* und *W. Schwartzkopff*).

Wie die experimentellen Untersuchungen von *Abderhalden* und *Rona* bereits am Anfang dieses Jahrhunderts zeigten, ist das Eiweiß der Nahrung durch die in ihm enthaltenen freien Aminosäuren vollständig ersetzbar. Zu erwähnen sind die klassischen Versuche von *Hendriques* und *Andersen*, die im Jahre 1913 nachweisen konnten, daß die intravenös zugeführten Proteinhydrolysate Ziegen 20 Tage lang im Proteingleichgewicht zu halten vermögen. Da man damals noch nicht die Bedeutung der verschiedenen Eiweißbausteine und besonders die Lebensnotwendigkeit der exogenen, essentiellen Aminosäuren kannte, wurden die experimentellen Erkenntnisse lange Zeit für die Therapie nicht nutzbar gemacht. *Rose* und seinen Schülern gelang es schließlich im Jahre 1931 mit zahlreichen experimentellen Untersuchungen die grundlegenden Fragen aufzuklären und insbesondere auch die notwendige Bedeutung des „konstruktiven“ Eiweißanteils, der essentiellen Aminosäuren, zu beweisen. Im Jahre 1939 erreichten *Elman* und *Weiner*, beim Menschen durch ausschließliche Gabe eines Aminosäurengemisches ein N-Gleichgewicht zu erzielen. Damit war die parenterale Aminosäuretherapie zum erstenmal als therapeutische Maßnahme in der Klinik angewandt und die Möglichkeit erkannt worden, den Eiweißbedarf des Menschen auf parenteralem Wege zu decken. In Anbetracht der Komplikationen, die sich bei klinischer Verwendung der Präparate damals zeigten, konnte sich die Infusionstherapie mit Eiweißhydrolysaten lange Zeit in der Klinik nicht einbürgern. Als Ursache für die relativ häufig auftretenden Unverträglichkeitserscheinungen, wie Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost und Kollapszustände, die nach derartigen Hydrolysatinfusionen beschrieben worden sind, kommen zahlreiche Faktoren in Betracht: hochmolekulare Eiweißkörper, Decarboxylierungsprodukte wie Histamin und Kadaverin sowie in erheblichen Mengen vorhandener Ammoniak. Seit 1939 wurden immer zahlreichere Herstellungsverfahren für vollwertige Aminosäurengemische entwickelt. *Wretlind* konnte 10 Jahre später, im Jahre 1949, durch Verabreichung eines Gemisches synthetisch hergestellter, reiner Aminosäuren Eiweißansatz erreichen und legte damit den Grundstein für die routinemäßige klinische Aminosäuretherapie. Nach *Edgren*, *Wretlind*, *Lindenschmidt* und *Benke* läßt sich durch enzymatisch hergestellte Aminosäurengemische eine negative N-Bilanz verhüten. Dieser Befund wurde vorwiegend bei Operierten festgestellt. Der Beweis für die Substitution von Nahrungseiweiß durch ein vollwertiges Aminosäurengemisch war damit erbracht worden (*K. Steinerberrithner*, *G. Schettler* und *W. Schwartzkopff*).

Damit der Organismus die parenteral zugeführten Eiweißbausteine in Form von Proteinhydrolysaten oder reinen Aminosäurengemischen so gut wie möglich verwerten kann, müssen bestimmte Voraussetzungen gegeben sein:

1. Notwendig ist zunächst einmal die Vollwertigkeit der Eiweißhydrolysate, das heißt, der ausreichende Gehalt an endogenen und exogenen Aminosäuren in einem optimalen Verhältnis (*K. Schreier* und *H. Plückerthun*, *H. Bucher*). Die Aminosäuren werden nicht nur zum Proteinaufbau verwendet, sondern spielen auch beim Austausch gegen gleichartige Verbindungen aus schon bestehenden Eiweißmolekülen eine maßgebende Rolle (*L. Heilmeyer*). Da der Organismus nicht in der Lage ist, die Eiweißbausteine zu speichern, ist es notwendig, alle essentiellen Aminosäuren in einem möglichst physiologischen Verhältnis gleichzeitig zuzuführen. Nur dann ist die Summe ihrer Bausteine für eine Synthese des Körpereiwisses ausreichend. Das haben *Cannon* und Mitarbeiter sehr anschaulich demonstriert.
2. *R. C. McNair*, *D. O. Donnes* und *W. Quigle* haben in ihren Arbeiten gezeigt, daß die gleichzeitige Zufuhr von Kohlenhydraten in Form von Glucose oder Fructose die notwendige Kalorienmenge optimal gestalten kann, so daß die parenteral verabreichten Aminosäuregemische ausschließlich, dem Ziel der Therapie entsprechend, für den Baustoffwechsel herangezogen werden (*K. Steinbereithner*, *H. Bucher*, *F. Eisenreich* und *F. Schedel*). Es empfiehlt sich, an Stelle von Glucose oder Fructose, den zugehörigen Alkohol Sorbit als Energiespender beizugeben, da die beiden Kohlenhydrate mit Aminosäuren, vor allem beim gemeinsamen Sterilisieren, unwirksame Kondensationsverbindungen eingehen können. Sorbit wird vollständig verwertet und steigert zusätzlich die Aminosäureausnutzung (*W. Griem*, *K. Lang*). Als wertvoller Energiespender einer Aminosäuren-Infusionslösung bietet sich auch Fett in Form von feinverteilten, indifferenten Emulsionen an. Diese Fettemulsionen werden meist aus ungesättigten, pflanzlichen Ölen gewonnen. Sie sind gut verträglich und haben einen zweimal so hohen Brennwert wie Glucose. Das Fett erweist sich in dieser zur parenteralen Zufuhr geeigneten Form als guter Nährstoff zur optimalen Ergänzung der Energieversorgung. Kontraindiziert sind derartige Fett-Aminosäuren-Präparate bei arteriosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems und Erkrankungen der Leber. Eiweißbausteine werden heute in verschiedenen Verarbeitungen parenteral zugeführt. Enzymatische Proteinhydrolysate enthalten neben Aminosäurengemischen auch Peptide. Sie sind reinen Aminosäurengemischen gleichwertig. Bei Säurehydrolysaten ist eine zusätzliche Tryptophanzufuhr notwendig. Der Tryptophanmangel tritt durch die Salzsäurebehandlung auf.
3. „Die natürlich vorkommenden Aminosäuren gehören alle der L-Reihe an“ (*F. Leuthardt*). Es ist deshalb von großem Interesse, inwieweit D-Amino-

säuren im Organismus abgebaut, umgebaut oder ungenützt ausgeschieden werden. Es werden auch zu therapeutischen Zwecken synthetisch hergestellte Mischungen essentieller Aminosäuren verwendet. Sie enthalten neben den L-Aminosäuren äquimolekular die D-Form. Diese Racemierung macht den nutritiven Wert fraglich. Experimentelle Untersuchungen an Hunden (*R. H. Silber, A. O. Seeler, E. E. Howe*) und Katzen (*R. F. Crampton, D. H. Smyth*) führten zu dem Ergebnis, daß bei der parenteralen Zufuhr eines solchen Racemates die D-Form in einem größeren Prozentsatz im Harn ausgeschieden wird als die natürlichen L-Aminosäuren. Wahrscheinlich ist die Nierenschwelle für die D-Form sehr niedrig oder sie fehlt ganz. Parenteral gegebene Gemische von D-/L-Aminosäuren werden schlechter vertragen als die reinen L-Aminosäuren (*E. E. Howe, K. Unna, G. Richards*). Infusionen von D-Aminosäuren in Form von Racematen haben einen beträchtlichen Anstieg des Ammoniak-Blutspiegels zur Folge. Mit dieser Tatsache läßt sich vielleicht das Auftreten cerebraler Reizerscheinungen unter den klinischen Symptomen von Nausea und Erbrechen erklären (*C. A. Elvehjem*). Zu beachten ist ferner, daß die parenteral gegebenen D-Aminosäuren vorwiegend zu  $\alpha$ -Ketosäuren und Ammoniak abgebaut werden (*H. Waelsch, H. K. Miller, S. M. Birnbaum, J. P. Greenstein, M. Winitz*). Die Forschergruppen von *Shohl* und von *Madden* konnten nachweisen, daß die Verträglichkeit eines Aminosäuren-Racemates durch Zusatz von Glycokoll verbessert werden.

Nach Auffassung von *Kögl* und anderen Autoren soll die D-Form der Aminosäuren vermehrt in Tumoren vorkommen. Die Untersuchungen konnten bis heute nicht bestätigt werden (*F. Leuthardt*).

4. Sterilität und Pyrogenfreiheit und Mangel an antigenen Eigenschaften müssen selbstverständlich bei den parenteral zuzuführenden Aminosäurengemischen ständig überprüft werden.

Auch Plasmaproteine können zur parenteralen Eiweißgabe herangezogen werden. Bei Verwendung von Albuminlösungen ist zu berücksichtigen, daß Plasmaalbumin ein Deficit an Tryptophan und Isoleucin aufweist. Da die Leber der Hauptort der Albuminsynthese ist, stellt bei Lebercirrhose mit Albuminmangelsymptomen die Infusion von Albuminlösungen eine zweckmäßige Form der parenteralen Eiweißzufuhr dar (*J. Kühnau*).

Die Proteine unterliegen einem ständigen Auf- und Abbau; die dabei freierwerdenden Aminosäuren werden immer wieder in den Proteinpool mit einbezogen und der Eiweißsynthese wieder zugeführt.

Die mit markierten Aminosäuren durchgeführten Untersuchungen zeigten, daß der Eiweißbedarf pro Tag durch Plasmaproteine allein nicht bestritten werden kann; denn diese werden nur sehr langsam umgebaut. Der Anteil am Gesamteiweißumsatz ist gering (*G. Schettler und W. Schwartzkopff*). Nach *Schönhamer* beträgt die Halbwertszeit für Plasmaalbumin zwei Wochen (*K. Steinbereithner*).

In der postoperativen Heilungsphase ist es am günstigsten, dem Körper optimale Mengen von Eiweißbausteinen zuzuführen. Gibt man zu diesem Zweck Plasmainfusionen, so müssen die hochmolekularen Eiweißkörperbausteine zuerst abgebaut werden; dann erst können die freien Aminosäuren in die Gewebeproteine eingebaut werden (*Th. O. Lindenschmidt*). Um dem Organismus etwa 70 g Plasmaproteine zuzuführen, ist es notwendig, 1000 ml Plasma zu infundieren. Damit ist die Gefahr der Überladung des Gefäßsystems mit onkotisch wirkenden Substanzen aber gegeben. Das kann sich vor allem bei unelastischem Gefäßsystem als ungünstig erweisen (*G. Schettler* und *W. Schwartzkopff, F. Götz*).

Normalerweise ist die Aminosäureausscheidung im Harn gering. Nach *Flaschenträger* und *Lehnartz* scheidet ein gesunder Erwachsener täglich etwa 120 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff aus. Die in den Glomeruli der Nieren filtrierten Aminosäuren werden zu 98% in den Tubuli rückresorbiert (*J. Rehn, F. Leuthardt, Flaschenträger* und *Lehnartz*). Der Mechanismus der tubulären Rückresorption ist bis heute nicht geklärt. Die Aufnahme der Aminosäuren in die Tubuli kann auch gegen ein Konzentrationsgefälle gerichtet sein. Die Tubuluszelle benötigt dazu Energie. Für die Rückresorption der Aminosäuren ist die Leistungsfähigkeit begrenzt. Ein Mangel an verfügbarer Energie führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäurenstickstoff im Urin. Bei verminderter Sauerstoffversorgung der Niere ist die Leistungsfähigkeit der Tubuli herabgesetzt und der Mechanismus der Aminosäurenrückresorption gestört (*U. Stave*).

Steigt die Konzentration der Aminosäuren im Blut in kurzer Zeit stark an, wie dies bei sehr rascher Infusion geschieht, so kommt es zu einem „Überfließen“ (overflow aminoaciduriasis von *C. E. Dent*). Die Kapazität der tubulären Rückresorption wird überschritten. Daraus resultiert eine allgemein erhöhte Ausscheidung der Aminosäuren im Urin (*U. Stave, J. Rehn*).

## Fragestellung

Mit den quantitativen Untersuchungen des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum und der Ausscheidung im Urin sollte geprüft werden:

1. inwieweit die Höhe der Aminoacidurie von der Infusionsgeschwindigkeit abhängt und wie sich der Serumspiegel dazu verhält.
2. in welchem Maß die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im Urin nach chirurgischen Eingriffen und den damit einhergehenden Eiweißverlusten ansteigt.
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen Urinmenge und der Höhe der  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung?

## Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten insgesamt 39 Versuchspersonen und Patienten.

In 6 Gruppen wurden ein Proteinhydrolysat und Plasma mit unterschiedlicher Infusionsgeschwindigkeit intravenös verabreicht und das Verhalten des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum sowie seine quantitative Ausscheidung im Urin geprüft.

Bei Gruppe I (7 Versuchspersonen) betrug die Infusionsgeschwindigkeit höchstens 45 Minuten. Hier wurden 500 ml Hydramin parenteral gegeben.

Bei Gruppe II (5 Versuchspersonen) wurden 500 ml Hydramin bei einer Infusionsdauer von 2½ Stunden intravenös verabreicht.

Bei Gruppe III (7 Versuchspersonen) betrug die Infusionsgeschwindigkeit mindestens 3 Stunden. Es wurden 500 ml Hydramin infundiert.

Bei Gruppe IV (3 Versuchspersonen) wurde der  $\alpha$ -Aminostickstoff der freien Aminosäuren im Serum und die Ausscheidung im Urin vor der Operation und in den ersten vier postoperativen Tagen gemessen. Die drei Patienten bekamen nach der Operation täglich verschiedene Infusionen. Der  $\alpha$ -Aminostickstoff im Serum wurde am ersten postoperativen Tag alle zwei Stunden kontrolliert.

Bei Gruppe V (7 Versuchspersonen, die leichtere operative Eingriffe durchgemacht hatten) betrug die Infusionsgeschwindigkeit drei Stunden. Es wurde 500 ml Hydramin parenteral verabreicht.

Bei Gruppe VI (10 Versuchspersonen) wurde unter den gleichen Bedingungen 500 ml Plasma parenteral verabreicht.

Der quantitative Gehalt an  $\alpha$ -Aminostickstoff im verwendeten Plasma betrug 10,6 mg<sup>0</sup>/%.

Um Vergleichswerte bezüglich der quantitativen Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff zu erhalten, wurde bei insgesamt 10 Versuchspersonen, die

keine Infusionen bekommen hatten, morgens der erste Urin (Nüchternurin) gesammelt und die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung gemessen. Anschließend wurde die gleiche Untersuchung mit dem 24-Stunden-Urin ausgeführt.

Um ein Kriterium für die quantitative  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung postoperativ zu gewinnen, wurde bei vier Versuchspersonen nach der Operation der 24-Stunden-Urin gesammelt und die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung quantitativ gemessen.

## Das Proteinhydrolysat

Für die parenterale Aminosäuretherapie verwendeten wir bei unseren Untersuchungen das Proteinhydrolysat „Hydramin“ von Dubernard. Es enthält die Aminosäuren ausschließlich in der linksdrehenden, direkt assimilierbaren Form. Die Lösung setzt sich aus allen in den Plasmaproteinen enthaltenen Aminosäuren zusammen; sie enthält die für die Ernährung und für das Wachstum unentbehrlichen „essentiellen“ Aminosäuren in einem optimalen Verhältnis. Im Hydramin sind außerdem noch Aminosäuren enthalten, die vermutlich am Krebszyklus beteiligt sind (Glutaminsäure, Asparaginsäure). Als Energiequelle enthält das Präparat Glucose und Lävulose in ausreichender Konzentration. Das Proteinäquivalent ist 45 g/l, das entspricht 3 g  $\alpha$ -Aminostickstoff in einem Liter. Der Gehalt an Glucose beträgt 62,5 g im Liter, der Lävulose-Gehalt ebenfalls 62,5 g/l.

Die Elektrolyte sind im Excipiens in ausgewogenen Proportionen enthalten.

## Eichkurve

Als Eichlösung verwendeten wir Hydramin und stellten nach der kolorimetrischen Bestimmung mit Ninhydrin nach *Troll* und *R.C. Cannon* (J. biol. Chem., 2006, 1953) die Eichkurve her.

## Meßmethoden

1. 5 ccm Blut wird dem Patienten aus der Cubitalvene entnommen.
2. Das Blut wird sofort 10 Minuten lang zentrifugiert und das gewonnene Serum auf folgende Weise enteiweißt:
3. Zu 0,5 ccm Serum gibt man 1 ccm Sol. acid. trichloracet. 10% und 1 ccm Citratpuffer (ph 5).
4. Das Filtrat wird nach der Methode von *W. Troll* und *R.C. Cannon* (J. biol. Chem. 2006, 1953) auf folgende Weise weiterverarbeitet:

5. 0,3 ccm des Filtrates werden mit 1 ccm KCN-Pyridin-Reagenz und 1 ccm Phenol im kochenden Wasserbad erhitzt.
6. Wenn die Flüssigkeit Wasserbadtemperatur angenommen hat, gibt man 0,2 ccm Ninhydrin zu, verschließt das Glas mit einem Stopfen und erhitzt 3—5 Minuten weiter.
7. Dann wird gekühlt, mit 60%igem Äthanol auf 10 ccm aufgefüllt und bei 570  $\mu$  photometriert.
8. 0,5 ccm ammoniakfreies Wasser werden als Leerwert, wie oben beschrieben, behandelt.

Die Urinbestimmung erfolgt nach der gleichen beschriebenen Methode, jedoch mit fünffacher Verdünnung.

## Reagentien

1. Ninhydrin, 500 mg in 10 ccm abs. Äthanol.
2. Phenol, 80 4 in abs. Alkohol.
3. Die Lösung wird 20 Minuten mit 1 g Permutit zur Beseitigung von Ammoniakspuren geschüttelt.
4. KCN-Pyridin-Reagenz:  
2 ccm 0,01 KCN werden auf 100 ccm mit ammoniakfreiem Pyridin verdünnt. Ammoniakfreies Pyridin erhält man durch Schütteln von 100 ccm Pyridin mit 1 g Permutit für 20 Minuten.
5. Äthanol 60 Vol. %.

Alle Reagenzien sind für einen Monat beständig. Die Phenollösung muß zur Entfernung von Ammoniakspuren jede Woche mit Permutit geschüttelt werden.

Bei diesem Verfahren gewinnt man mit den meisten AS eine quantitative Ausbeute an Diketohydrindyliden-diketohydrinamin (Dyda), das für die bei der Ninhydrinreaktion entstehende Farbe verantwortlich ist. Die Absorptionsspektren aller Aminosäuren im Serum mit Ausnahme von Prolin und Oxyprolin sind mit denen von Dyda identisch. Mit Ausnahme von Tryptophan, das 70% Ausbeute, und Lysin, das 11% Ausbeute ergibt, reagieren alle Aminosäuren quantitativ. Die Ausbeute von Ammoniak beträgt nur 29,3%. Sarkosin reagiert etwa wie Ammoniak. Peptide reagieren nicht quantitativ.

Harnstoff, Harnsäure, Kreatin und Kreatinin ergeben keine Farbreaktion.

## Untersuchungsgang

Die quantitative Messung des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum erfolgte:

- a) morgens vor der ersten Mahlzeit (Nüchternwert);
- b) nach der parenteralen Verabreichung von 500 ml Proteinhydrolysat bzw.
- c) nach Infusion von 500 ml Plasma.

Während und nach den Infusionen wurde das Verhalten des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum geprüft. Die einzelnen Meßwerte sind aus den graphischen Darstellungen (siehe Ergebnisse) ersichtlich.

## Untersuchungsergebnisse

Der  $\alpha$ -Aminostickstoff der freien Aminosäuren im Serum betrug bei den insgesamt 39 Versuchspersonen und Patienten vor der ersten Mahlzeit im Mittel 5,49 mg% (Nüchternwert).

Die Konzentration des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum wird normalerweise mit 3,08 mg% angegeben (*Müting, D.*: Edition Contor: 1958). Die Nüchternwerte erwiesen sich bei unseren Messungen als bemerkenswert konstant.

Die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin betrug bei 10 Versuchspersonen ohne Infusionsbehandlung bei normaler Ernährung im Mittel 19,0 mg%. Das entspricht 170,17 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff in 24 Stunden.

Als Normalwerte der  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin beim Erwachsenen gelten 8—20 mg% oder 100—130 mg (*J. Rehn; K. Schreier und H. Karch*).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden für die Beantwortung der Fragestellung bei verschiedenen Gruppen unterschiedliche Untersuchungsbedingungen gewählt:

*Gruppe I* (7 Versuchspersonen): Bei einer Infusionsdauer von maximal 45 Minuten je 500 ml Hydramin stieg die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung um das Siebenfache gegenüber dem Normalwert an, und zwar auf 1,28 g in 24 Stunden. Der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel stieg nach der Hydramin-Infusion bei den sieben Versuchspersonen im Mittel auf 13,45 mg% an. (Siehe Abb. I und II, Seite 18 und 19.)

*Gruppe II* (7 Versuchspersonen): Bei einer Infusionsdauer von 2½ Stunden je 500 ml Hydramin ergab sich als Mittelwert eine Ausscheidung von 691,7 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff in 24 Stunden. Das bedeutet einen vierfach höheren Wert gegenüber dem Normalwert. Der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel im Serum betrug nach der Infusion 13,45 mg% im Mittel. (Siehe Abb. III und IV, Seite 20 und 21.)

*Gruppe III* (7 Versuchspersonen): Zum Vergleich wurde die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im 24-Stunden-Urin bei einer Infusionsdauer von mindestens 3 Stunden untersucht. Als Mittelwert ergaben sich Ausscheidungen von 308,64 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff in 24 Stunden. Es fand sich dabei eine gegenüber der Norm nur geringfügig erhöhte Ausscheidung. Der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel wurde mit 9 mg% gemessen. Er weicht nur unwesentlich vom Nüchternwert ab. (Siehe Abb. V und VI, Seite 22 und 23.)

Nicht nur als Folge zu rascher intravenöser Zufuhr, sondern auch bei allen krankhaften Prozessen, die mit Gewebseinschmelzung einhergehen, ist ein erhöhter  $\alpha$ -Aminostickstoff im Serum zu beobachten. So fanden zum Beispiel *H. Bucher*, *K. Schreier* und *H. Karch, Rehn* und andere nach Traumen und operativen Eingriffen eine erhöhte  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im Harn.

*Gruppe IV* (3 Versuchspersonen): Nach größeren operativen Eingriffen und Gewebseinschmelzungen ist der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel im 24-Stunden-Urin stark erhöht. Gegenüber 19,08 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung bei gesunden Versuchspersonen erhöhte sich die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung post operationem bei den drei von uns postoperativ untersuchten Patienten um das Sechs- bis Neunfache (120—180 mg%).

Der  $\alpha$ -Aminostickstoff wurde prä- und postoperativ gemessen, und zwar einschließlich des vierten postoperativen Tages.

Der Nüchternwert am ersten Tag nach der Operation betrug 10,5 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoff im Serum. Der höchste Wert im Serum wurde am dritten Tag nach der Operation gemessen. Hier ergab sich als Mittelwert 13,2 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoff. Am vierten Tag postoperativ wurde ein Nüchternwert von 9,5 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoff gemessen. (Siehe Tabelle I, Seite 28.)

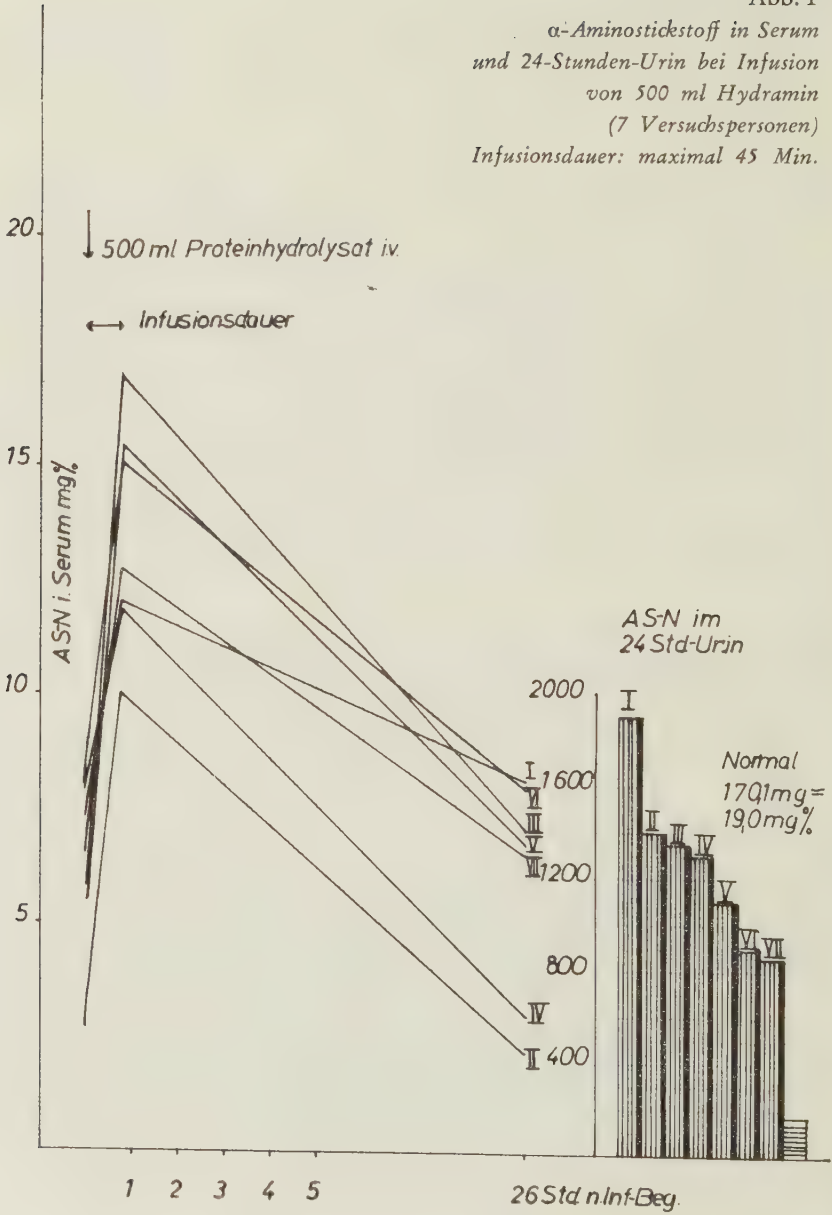
*Gruppe V* (7 Versuchspersonen mit leichten operativen Eingriffen): Nach Infusion von 500 ml Hydramin wurde eine im Vergleich zum Normalwert fünffach höhere Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff im 24-Stunden-Urin festgestellt. Der Mittelwert betrug 888,1 mg.

Die Infusionsdauer war mit drei Stunden festgelegt. Der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel im Serum erhöhte sich nach der Infusion auf 20,8 mg%. Der Nüchternwert ergab im Mittel 3,6 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoff. (Siehe Abb. VII und VIII, Seite 24 und 25.)

*Gruppe VI* (10 Versuchspersonen): Nach parenteraler Verabreichung von 500 ml Plasma wurde eine Ausscheidung von 231,97 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff im 24-Stunden-Urin als Mittelwert gemessen. Gegenüber dem gemessenen Normalwert ist die Ausscheidung also kaum erhöht. Der Serumspiegel nach der Plasmainfusion ergab entsprechend dem niedrigen Gehalt an  $\alpha$ -Aminostickstoff im Plasma einen Mittelwert von 6,9 mg%. Daraus geht hervor, daß der  $\alpha$ -Aminostickstoffspiegel nach der Plasmainfusion noch im Bereich des gemessenen Nüchternwertes liegt. (Siehe Abb. IX und X, Seite 26 und 27.) Die Untersuchungen des Nüchternurins bei 10 Versuchspersonen ergab eine Ausscheidung von 26,825 mg%  $\alpha$ -Aminostickstoff.

Abb. I

$\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
von 500 ml Hydramin  
(7 Versuchspersonen)  
Infusionsdauer: maximal 45 Min.



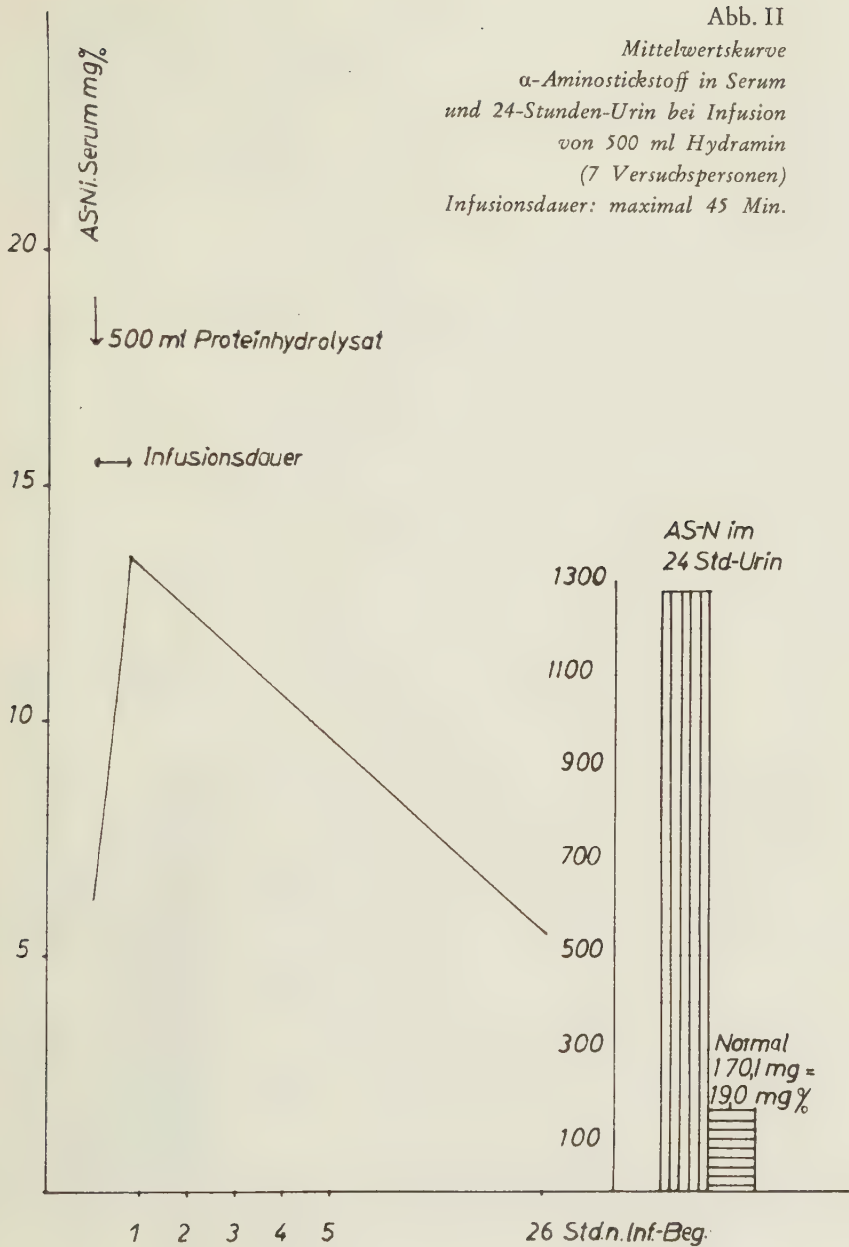


Abb. III  
 $\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
 und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
 von 500 ml Hydramin  
 (5 Versuchspersonen)  
 Infusionsdauer: 2 1/2 Stunden

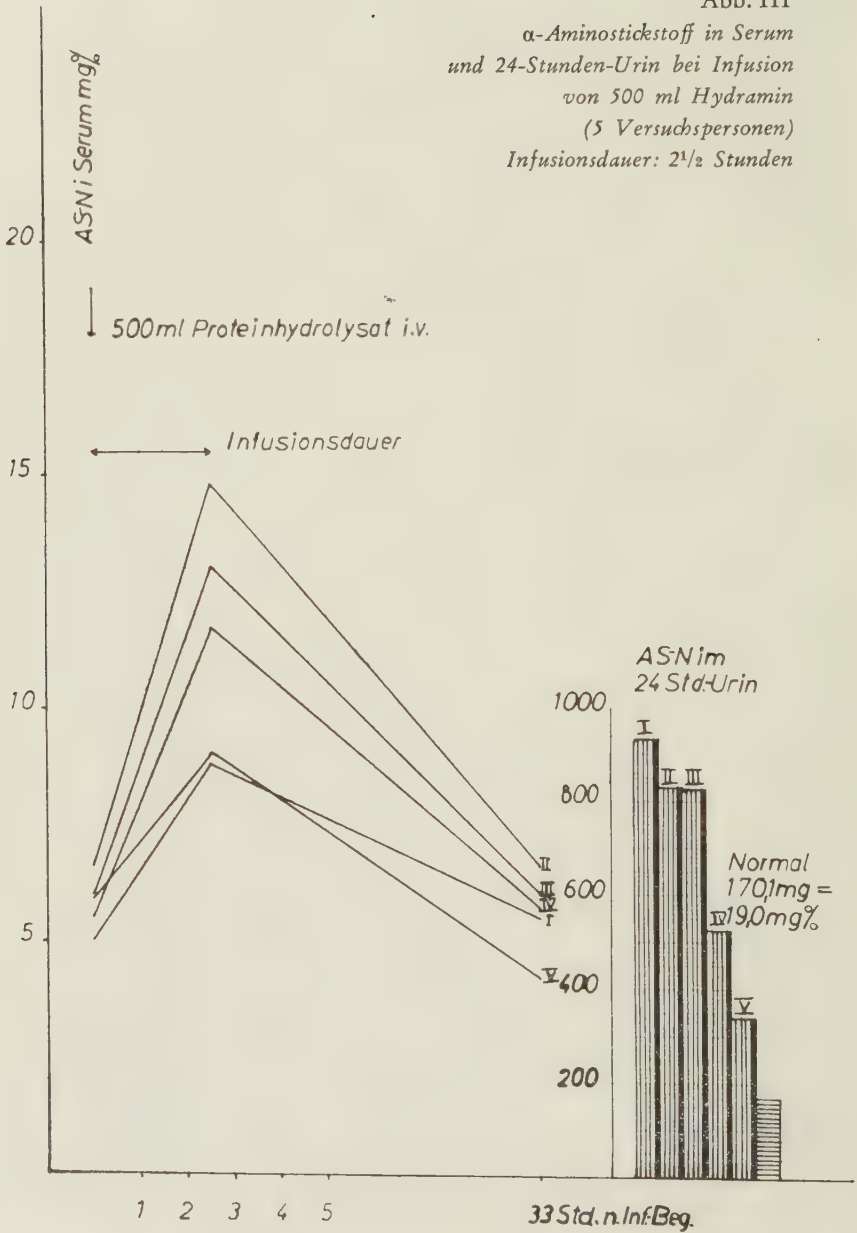


Abb. IV

Mittelwertskurve  
 $\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
 und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
 von 500 ml Hydramin  
 (5 Versuchspersonen)  
 Infusionsdauer: 2½ Stunden

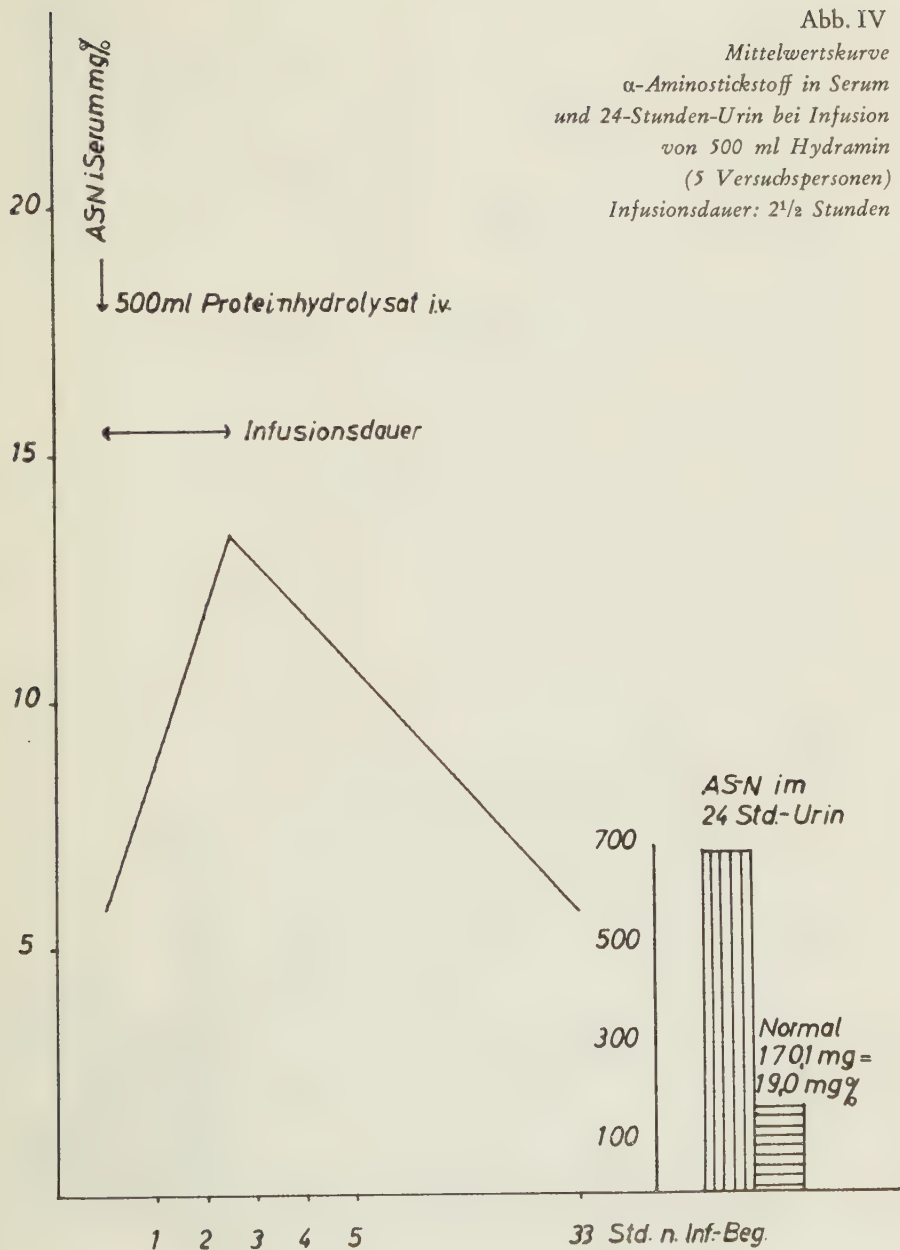


Abb. V

$\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
von 500 ml Hydramin  
(7 Versuchspersonen)  
Infusionsdauer: mindestens 3 Std.

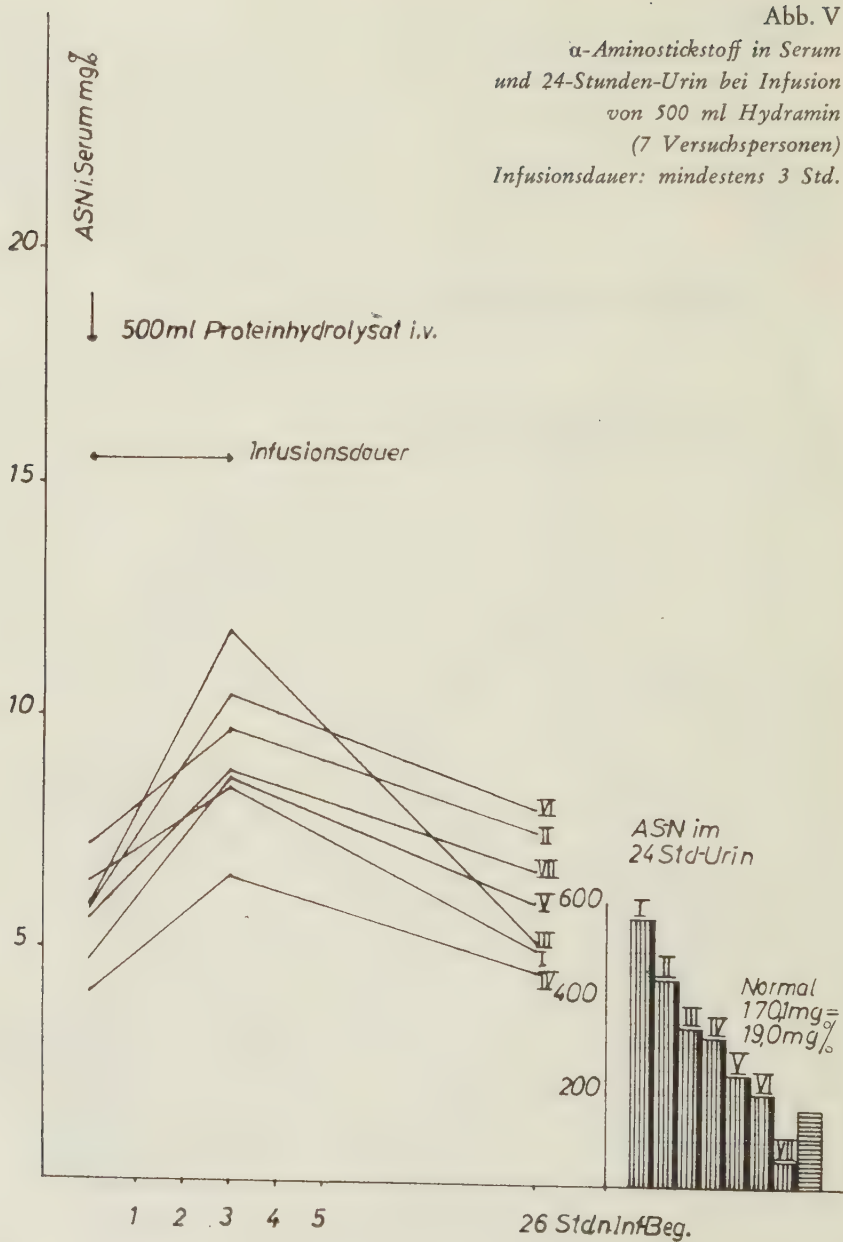


Abb. VI

Mittelwertskurve  
 $\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
 und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
 von 500 ml Hydramin  
 (7 Versuchspersonen)  
 Infusionsdauer: mindestens 3 Std.

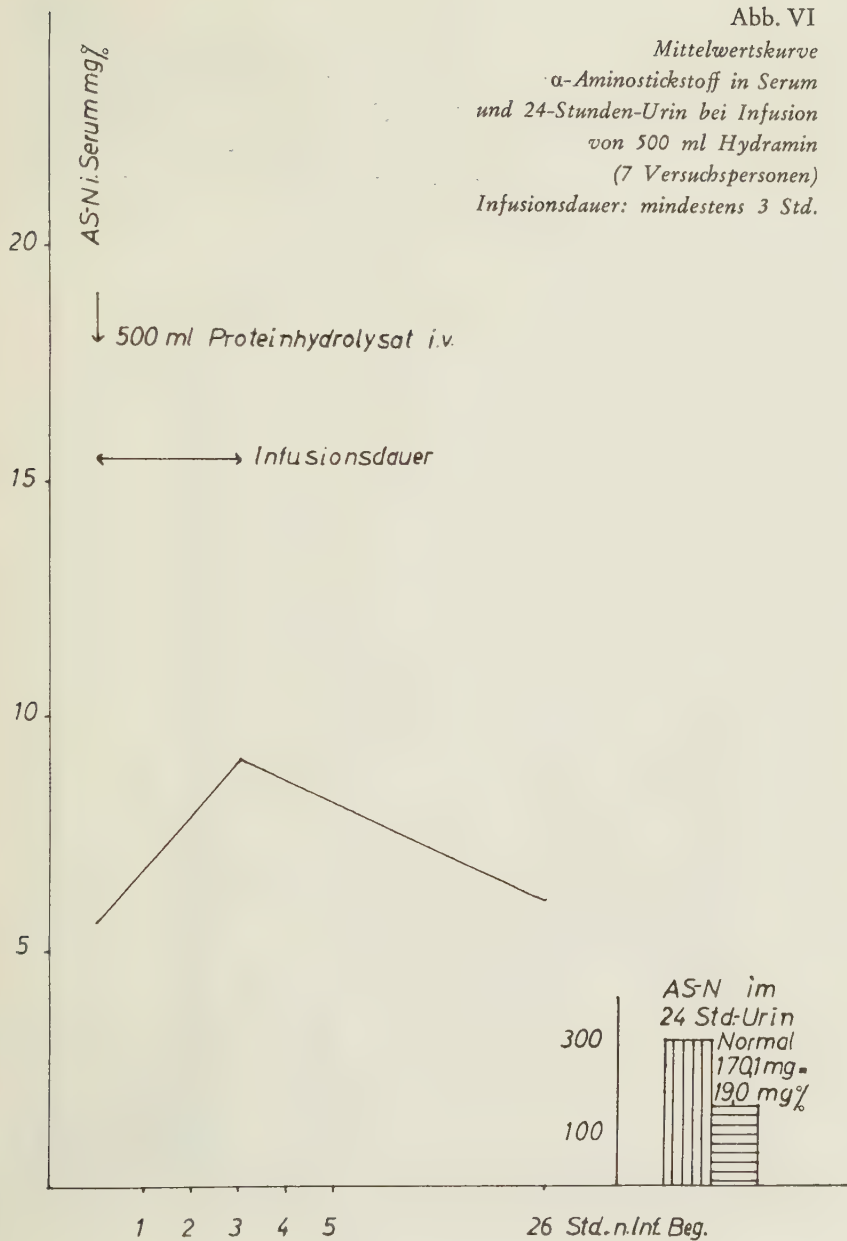
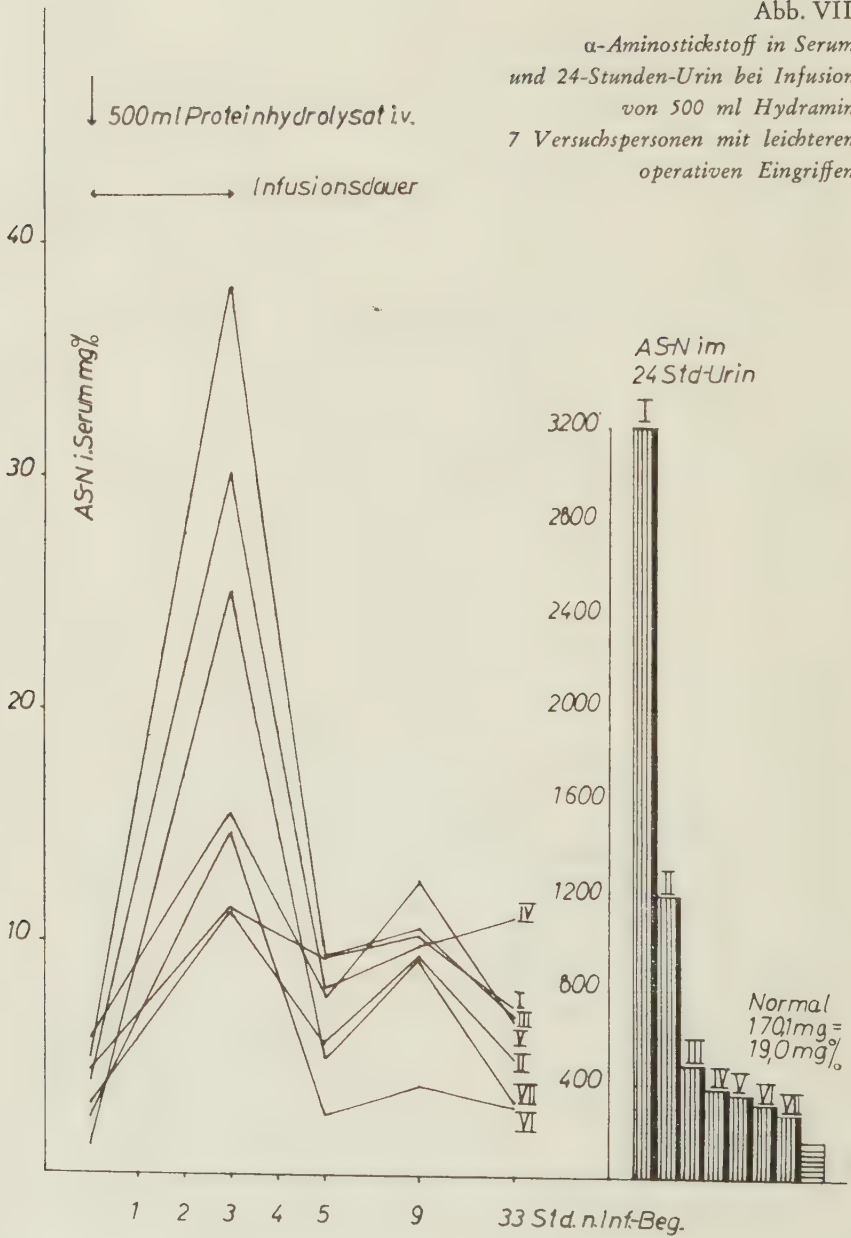


Abb. VII

$\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
von 500 ml Hydramin  
7 Versuchspersonen mit leichteren  
operativen Eingriffen



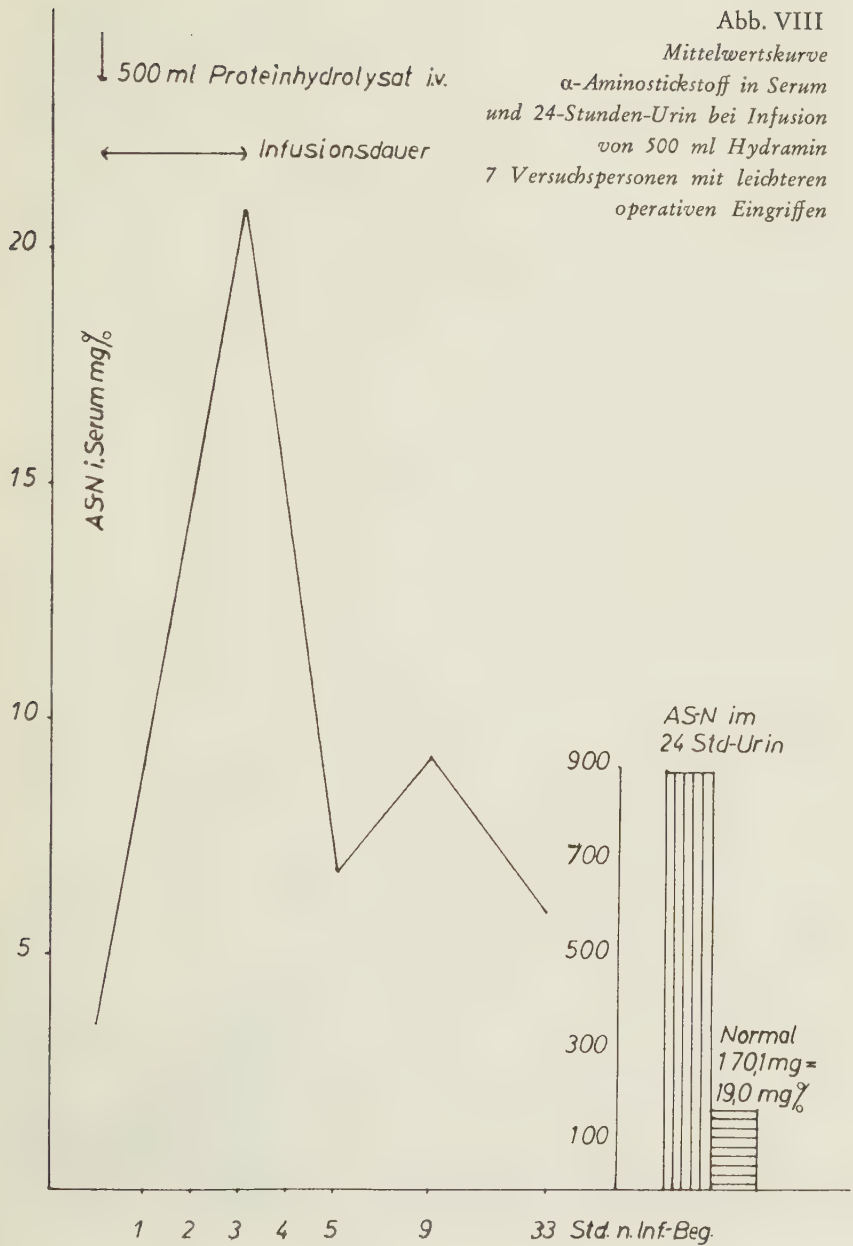


Abb. IX  
 $\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
 und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
 von 500 ml Plasma  
 (10 Versuchspersonen)

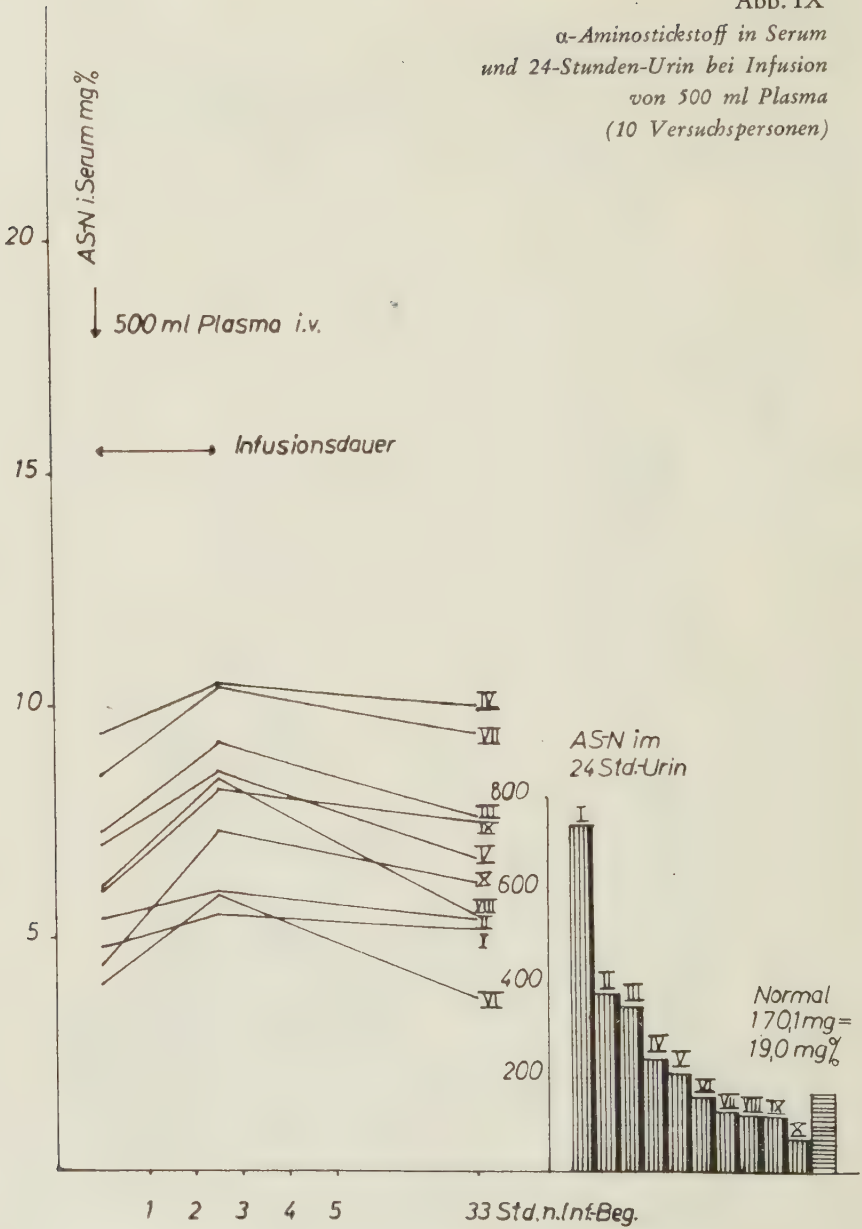
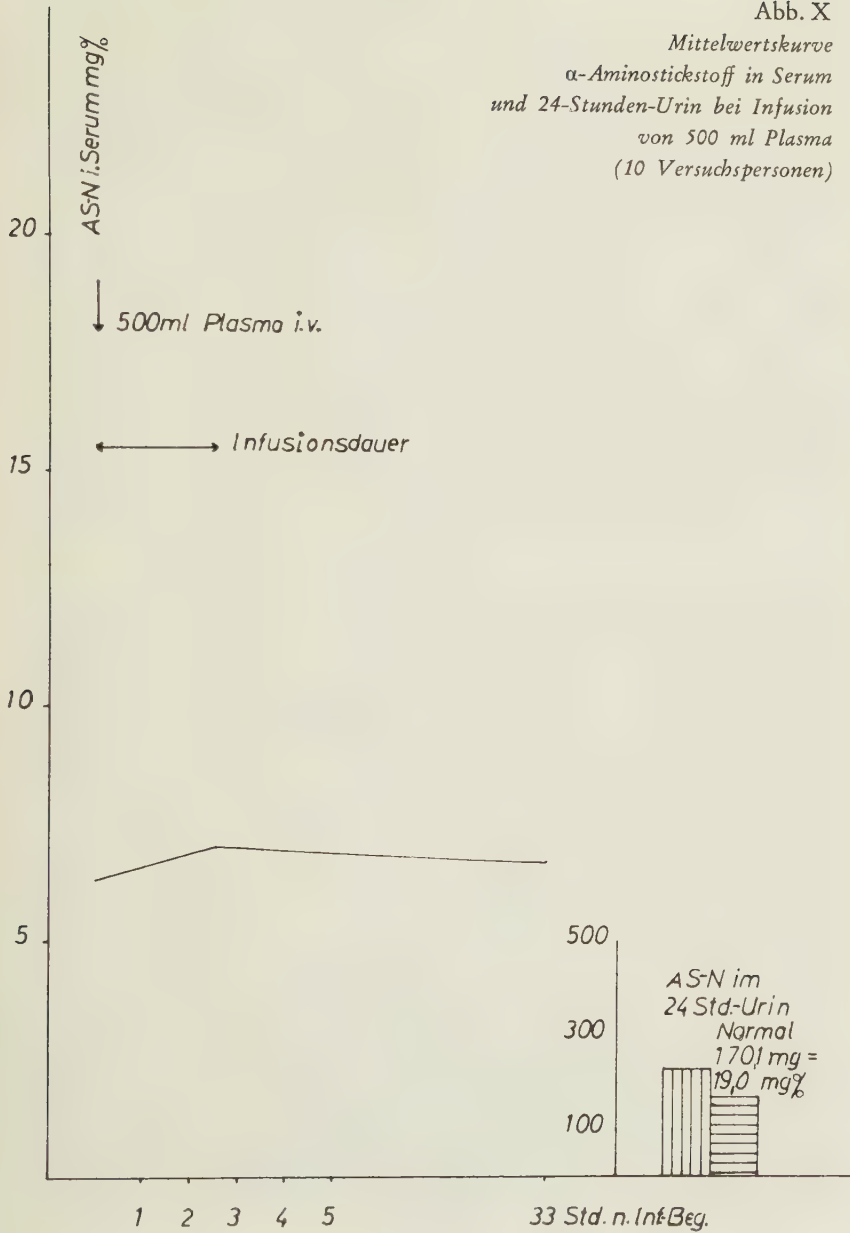


Abb. X  
Mittelwertskurve  
 $\alpha$ -Aminostickstoff in Serum  
und 24-Stunden-Urin bei Infusion  
von 500 ml Plasma  
(10 Versuchspersonen)



## Diskussion

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß nach operativen Eingriffen eine pathologisch erhöhte Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff auftritt. Die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung von den sieben Probanden, die leichte operative Eingriffe überstanden hatten, war um das Fünffache gegenüber unserem gemessenen Normalwert erhöht. Der Mittelwert betrug 888,1 mg gegenüber der normalen  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung von 170,17 mg.

Nach größeren operativen Eingriffen und Gewebseinschmelzungen fanden wir noch beträchtlichere  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidungen im 24-Stunden-Urin.

Wie Tabelle I zeigt, wurden die höchsten Werte der  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung am dritten und vierten Tag postoperativ gemessen. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Untersuchungen von *Schreier* und *Karch* überein. Sie ermittelten das Maximum der Aminosäureausscheidung am dritten und vierten Tag nach der Operation. Als Normalwerte gaben sie eine Ausscheidung von 8 bis maximal 20 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> an (*K. Schreier* und *H. Karch*).

*Tabelle I:  $\alpha$ -Aminostickstoff im Urin bei 3 Versuchspersonen  
nach größeren operativen Eingriffen*

AS-N im 24-Stunden-Urin

| Name  | Alter | Diagnose                           | 1. Tag p. Op.                         | 2. Tag p. Op.                         | 3. Tag p. Op.                        | 4. Tag p. Op.                        |
|-------|-------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| F. R. | 51 J. | Cholelithiasis                     | 200 ccm                               | 180 ccm                               | 340 ccm                              | 180 ccm                              |
|       |       |                                    | 352 mg                                | 277 mg                                | 663 mg                               | 225 mg                               |
|       |       |                                    | = 176 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>  | = 154 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>  | = 195 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | = 125 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> |
| A. V. | 58 J. | Zwerchfellhernie und ulcus duodeni | 910 ccm                               | 400 ccm                               | 950 ccm                              | 660 ccm                              |
|       |       |                                    | 621,5 mg                              | 350 mg                                | 798 mg                               | 488,4 mg                             |
|       |       |                                    | = 68,3 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | = 87,5 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | = 84 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>  | = 74 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>  |
| A. S. | 41 J. | Hiatushernie                       | 650 ccm                               |                                       | 600 ccm                              | 680 ccm                              |
|       |       |                                    | 728 mg                                |                                       | 948 mg                               | 1190 mg                              |
|       |       |                                    | = 112 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>  |                                       | = 158 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> | = 175 mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub> |

Auch *Rehn* hat in seinen Untersuchungsergebnissen eine Vermehrung der Aminosäureausscheidung im Urin nach operativen Eingriffen ermittelt. Die höchsten Werte werden bei seinem Untersuchungsmaterial am vierten Tag post operationem erreicht mit einem Mittelwert von 400 mg  $\alpha$ -Aminostickstoff in 24 Stunden (*J. Rehn*). Nach jedem operativem Trauma kommt es zu einem gesteigerten Eiweißumsatz. Um eine möglichst rasche Regeneration zu erzielen, stellt der Organismus zusätzlich Aminosäuren bereit und transportiert sie an den Ort der Schädigung. In dieser Phase kommt es somit zu einem Anstieg des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Blut (*J. Rehn*).

Unsere Messungen ergaben bei den drei Patienten, die nach größeren Operationen untersucht wurden, einen vergleichsweise beträchtlichen Anstieg des  $\alpha$ -Aminostickstoffs im Serum. Der Nüchternwert am ersten Tag post operationem betrug 10,5 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub>  $\alpha$ -Aminostickstoff (Mittelwert). Der Höhepunkt war am dritten Tag nach der Operation erreicht: 13,2 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub> im Mittel.

Demgegenüber fanden *Schreier* und *Karch* neben anderen Autoren (*Man* und Mitarbeiter; *Everson* und *Fritschel*) in ihren Untersuchungen ein Absinken des Aminosäurestickstoffs im Blut nach der Operation. Sie erklären das im Zusammenhang mit einer erhöhten Eiweißsynthese bei der einsetzenden Regeneration des Wundgebietes.

*Rehn* weist darauf hin, daß bei Schock und Verbrennungen die Aminostickstoffwerte im Blut deutlich erhöht sind (*J. Rehn*).

*H. Bucher* und *J. Rehn* sind der Auffassung, daß der posttraumatisch vermehrte Eiweißabbau mitbedingt sein kann durch die sogenannte „Stress-Reaktion“ Selyes als Folge innersekretorischer Einflüsse. Nebennierendesteuert erfolgt ein gesteigerter Proteinabbau; auf der anderen Seite werden Fett- und Glycogenabbau gehemmt. Die Einbeziehung des Eiweißstoffwechsels in den Energiestoffwechsel führt zu einer erhöhten N-Ausscheidung im Urin (*H. Bucher* und *J. Rehn*).

Nach *Schreier* und *Karch* versucht der Organismus durch das vermehrte Angebot von Aminosäuren im postoperativen Stadium optimale Heilungsbedingungen zu schaffen. Durch die Entgleisung dieser Reaktion kann eine vermehrte Mobilisierung der Aminosäuren zustande kommen. Durch Herabsetzung der Nierenschwelle als weiterer pathologischer Faktor resultiert eine Erhöhung der Aminosäureausscheidung im Urin (*H. Bucher*; *J. Rehn*; *K. Schreier* und *H. Karch*).

Im postoperativen Stadium besteht eine Minderdurchblutung der Nieren als Folge von Gefäßspasmen. Dadurch kann es zu einer kurzdauernden Tubulusschädigung kommen, die aber reversibel ist (*J. Rehn*).

Einen wichtigen Faktor für die Hyperaminoacidurie nach Traumen stellt die Empfindlichkeit des Leberstoffwechsels für den posttraumatischen Eiweißzerfall dar (*K. Schreier* und *H. Karch*). Die Leber ist für posttraumatische und hypoproteinämische sowie hypoxische (Narkose-)Situationen sehr empfindlich. Diese können zu einer Leberschädigung führen, welche die Verwertung des zugeführten Eiweißhydrolysates vermindert.

Das macht sich im Aminosäurestoffwechsel mit Anstieg der Aminosäuren im Blut, Urin und Liquor bemerkbar. Das Ausmaß der Leberschädigung ist nach *Rehn*, *Schreier* und *Karch* und anderen Autoren maßgeblich für die vermehrte Ausscheidung von Aminostickstoff verantwortlich. Störung der Oxydation, der Desaminierung, der Synthese von Eiweiß aus Aminosäuren aus zugrundegegangenen Lebergewebe bestimmt die Höhe der Aminoacidurie

(*K. Schreier* und *H. Karch*). Wie *Schreier* und *Sattelberg* nachgewiesen haben, führte eine mäßige Leberstoffwechselstörung bereits zu einer erheblichen Methionenausscheidung. Das gleiche Untersuchungsergebnis hat *Dunn* erbracht (*K. Schreier* und *H. Karch*).

Verschiedene Autoren vermuten, daß bei einer hypoxischen Leberschädigung eine Substanz entsteht, welche hemmend auf die Aminooxydasen wirkt. Letztere haben die Aufgaben, Amine abzubauen und zu aktivieren (*J. Rehn*).

Die parenterale Zufuhr von Proteinhydrolysaten ist aber nur sinnvoll, wenn die Leber in der Lage ist, die ihr zugeführten Eiweißbausteine genügend schnell und vollkommen zu den notwendigen Eiweißkörpern aufzubauen. Neben der genügend langsamen Infusionsdauer ist eine ausreichende Zufuhr von Hexosen als Kalorienspender und zur Verbesserung der Entgiftungsleistung (Glucuronsäurebildung) eine notwendige Maßnahme. Dazu kommt die eiweißsparende Wirkung des Kohlehydratzusatzes. Nach Untersuchungen von *Müting* nimmt die erhöhte Aminoacidurie nach Glucosebelastung ab (*D. Müting*).

Nach *Flaschenträger* und *Lehnartz* bewirkt eine erhöhte Diurese eine vermehrte Elimination von Aminosäurestickstoff. Die Autoren nehmen einen direkten Zusammenhang zwischen der Urinmenge und der Höhe der ausgeschiedenen Aminosäuren an (*J. Rehn*).

Wir konnten bei unseren Untersuchungen folgendes feststellen: Die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung im Nüchternurin bei 10 Versuchspersonen ergab einen Mittelwert von 26,825 mg<sup>0/0</sup>  $\alpha$ -Aminostickstoff. Das bedeutet gegenüber unserem gemessenen Normalwert von 19,08 mg<sup>0/0</sup> im 24-Stunden-Urin eine erhöhte Elimination. Die Menge des Nüchternurins betrug im Mittel 122,5 ccm bei einem spezifischen Gewicht von 1024.

Die Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff unter normalen Lebensbedingungen im 24-Stunden-Urin betrug bei den 10 Versuchspersonen 19,08 mg<sup>0/0</sup> (Mittelwert); die Harnmengen in 24 Stunden ergaben 862 ccm, bei einem spezifischen Gewicht von 1023. Diese Ergebnisse weichen von der Auffassung von *Flaschenträger* und *Lehnartz* ab. *Rehn* machte folgende Beobachtung:

Bei einem Patienten, der nach einem Unfall untersucht wurde, konnten in den ersten Tagen nach dem Trauma stark erhöhte Ausscheidungen von Aminosäuren festgestellt werden. Als dann die Diurese einsetzte, mit Urinmengen von 2000—3000 ml in 24 Stunden, verminderte sich die Aminosäureausscheidung beträchtlich. Posttraumatisch betrug die ausgeschiedene Urinmenge nur um 1000 ml pro Tag (*J. Rehn*). Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bei drei Patienten nach größeren Operationen ergeben eine stark erhöhte Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff, bei fünf Patienten nach leichteren operativen Eingriffen dagegen ergibt sich bei größeren Harnmengen eine im Vergleich geringere  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung als bei den erstgenannten Versuchspersonen, bei denen die Diurese noch nicht eingesetzt hatte. (Siehe Tabelle II.)

*Tabelle II:  $\alpha$ -Aminostickstoff im Urin bei fünf Versuchspersonen  
nach leichteren operativen Eingriffen*

| Name  | Alter | Diagnose       | Op.-Form      | Urinmenge | — AS — N                                |
|-------|-------|----------------|---------------|-----------|-----------------------------------------|
| C. C. | 26 J. | Appendicitis   | i. typ. Weise | 750 ccm   | 371,25 mg<br>= 49,96 mg <sup>0</sup> /o |
| K. W. | 79 J. | Rectumcarcinom | anus praeter. | 550 ccm   | 274,45 mg<br>= 49,88 mg <sup>0</sup> /o |
| F. C. | 37 J. | Rectumprolaps  | Rectumfix.    | 800 ccm   | 484 mg<br>= 60,5 mg <sup>0</sup> /o     |
| B. L. | 39 J. | Appendicitis   | i. typ. Weise | 400 ccm   | 360 mg<br>= 90 mg <sup>0</sup> /o       |
| A. C. | 39 J. | Appendicitis   | i. typ. Weise | 750 ccm   | 315 mg<br>= 42 mg <sup>0</sup> /o       |

Wie aus dieser Darstellung und aus unseren Untersuchungen eindeutig hervorgeht, muß die Ausscheidungshöhe des  $\alpha$ -Aminostickstoffs auch von der Infusionsgeschwindigkeit erwartungsgemäß abhängig sein. Bei einer Infusionsdauer von 45 Minuten war die Ausscheidung um das Siebenfache gegenüber der Norm erhöht; bei einer Infusionszeit von drei Stunden erwies sich die  $\alpha$ -Aminostickstoffausscheidung kaum höher als normal. Daraus kann man schließen, daß die plötzlich stark erhöhte Aminosäurenkonzentration im Blut eine vermehrte Ausscheidung durch die Nieren im Sinne des „overflow mechanism“ nach *Dent* bewirkt. Normalerweise werden die Aminosäuren praktisch vollständig aus den Nierentubuli ins Blut rückresorbiert, so daß die Konzentration im Serum und im Urin bei Gesunden kaum Schwankungen unterworfen ist und sich als auffallend konstant erweisen (*J. Rehn*; *Flaschenträger* und *Lehnartz*; *K. Schreier* und *H. Karch*). (Siehe Abb. 1, 2, 5, 6.)

Wird die Kapazität der tubulären Rückresorption überschritten, so treten Aminosäuren vermehrt im Harn auf (*J. Rehn*). Erschwerend wirkt sich dieses plötzlich vermehrte Aminosäureangebot auf die Ausscheidungsgröße besonders nach operativen Eingriffen aus. Hier spielen, wie schon erwähnt, pathologische Nierenschäden eine Rolle, die jedoch als Operationsfolge reversibel sind. Eine Minderdurchblutung der Niere durch Traumen kann ebenfalls Ursache einer Tubulusschädigung sein und auf diese Weise schon bei normaler Aminosäurekonzentration im Serum zur vermehrten Ausscheidung von  $\alpha$ -Aminostickstoff führen (*Flaschenträger* und *Lehnartz*; *J. Rehn*). Zentralnervöse Einflüsse („Stress-Reaktion“) greifen in diese Mechanismen je nach der vegetativen Reaktionslage und der Stoffwechselsituation erschwerend ein. Innersekretorische Einflüsse können den Eiweißabbau und die vermehrte N-Ausscheidung noch weiter steigern (*H. Bucher*).

In diesem Zusammenhang haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß eine positive N-Bilanz nur dann zu erzielen ist, wenn die Infusionsdauer des Proteinhydrolysates so gewählt wird, daß die Aminoacidurie in 24 Stunden den Normalwert nicht übersteigt. Die Infusionsgeschwindigkeit, die notwendig ist, um einen Aminosäurespiegel im Serum von Normalwert zu erzielen, darf nach unseren Messungen drei Stunden nicht unterschreiten.

## Zusammenfassung

In der Literatur der letzten Jahre wurde in zunehmendem Maße auf die Bedeutung der intravenösen Therapie mit Eiweißhydrolysaten zur Behebung einer negativen N-Bilanz hingewiesen. Schon lange ist bekannt, daß nach Traumen und operativen Eingriffen mehr oder weniger schwere Eiweißverluste auftreten. Die parenterale Eiweißzufuhr ist deshalb zu einem festen Bestandteil innerhalb der therapeutischen Maßnahmen bei diesen Zuständen geworden. Bestimmte Forderungen bei der Art der Applikation vor allem bezüglich der Infusionsgeschwindigkeit und ihr Einfluß auf die Utilisation der Aminosäuren durch den Organismus, wurden noch nicht genügend beachtet. Daß die Kenntnis dieses Zusammenhanges von großer Wichtigkeit ist, geht schon aus den Untersuchungen von *Dent*, *Rehn*, *Flaschenträger* und *Lehnartz* hervor, wonach bei Überschreitung der Nierenschwelle Aminosäuren vermehrt mit dem Harn ausgeschieden werden und somit dem Organismus verlorengehen. Eine normale Utilisation ist deshalb an bestimmte Serumkonzentrationen gebunden. In den vorliegenden Untersuchungen wurde geprüft, bei welcher Infusionsgeschwindigkeit, in Abhängigkeit von den dabei auftretenden Serumkonzentrationen und gemessen an der Ausscheidung im Harn, ausreichende Verwertung der parenteral verabfolgten Eiweißbausteine gerechnet werden darf.

Nach den erzielten Resultaten muß die Dauer der Infusion bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 500 ml mindestens drei Stunden betragen. Dieses Ergebnis scheint uns vor allem für die Chirurgie in der unmittelbar postoperativen Phase, welche stets durch katabolische Vorgänge beherrscht ist, bedeutungsvoll zu sein.

## Literaturverzeichnis

- Beal, J. W., G. N. Cornell and H. Gilder: Factors influencing nitrogen metabolism in surgical patients. *Surgery (St. Louis)* 36, 468—486 (1954)
- Bucher, H.: Eiweißstoffwechsel und Trauma. *Langenbecks Archiv und Dtsch. Zschr. Chir.* 283, 361—374 (1956)
- Butler, A. M., N. B. Talbot and E. A. MacLachlan: Effect of testosterone therapy on concentration of potassium in serum. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 51, 378—380 (1942)
- Dent, C. E.: Der Aminosäurestoffwechsel. *Schweiz. Med. Wschr.* 29, 752—756 (1950)
- McDermott jr., W. V., R. D. Adams and A. G. Riddell: Ammonia metabolism in man. *Ann. Surg.* 140, 539—556 (1954)
- Everson, T. C. und M. C. Fritschel: The effect of surgery of the plasma levels of the individual essential amino acids. *Surgery* 31, 226—232 (1952)
- Eisenreich, F., und F. Schedel: Zum Problem des Eiweißmangels in der Chirurgie. *Ärzt. Forschg.* 5, 385—389 (1951)
- Flaschenträger und Lehnartz: „Der Stoffwechsel“, Bd. II, zweiter Teil, Bestandteil a) Leber-Aminosäuren, S. 209—310; Bestandteil b) N-haltige Bestandteile S. 113—133. Endprodukte des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels „Physiologische Chemie“, S. 133—135. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951
- Gerock, W.: Quantitative Bestimmungen der Aminosäuren im Serum bei Erkrankungen der Leber. *Dtsch. Med. Wschr.* 88, 1188—1198 (1963)
- Götz, F.: Probleme der Vor- und Nachbehandlung bei Kolon- und Rectumoperationen, unter besonderer Berücksichtigung der präoperativen Darmsterilisation. *Medizinische Welt* 29, 171—179 (1960)
- Griem, W., und K. Lang: Versuche zur parenteralen Ernährung mit Aminosäuren-Sorbitlösungen. *Klin. Wschr.* 38, 336—337 (1960)
- Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie. 10. Auflage, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1960
- Howe, E. E., K. Unna, G. Richards and A. O. Seeler: Comparative tolerance to mixtures of natural and racemic aminoacids on intravenous infusions in dog. *J. Biol. Chem.* 162, 395—401 (1946)
- Heinicke, H. R., A. E. Harper and C. A. Elvehjem: Protein and amino acids requirements of guinea pig; effect of carbohydrate, protein level and amino acid supplementation. *J. Nutrit.* 57, 493—496 (1955)
- Kieckenbuch, W. Gziem und K. Lang: Die Verwertbarkeit von Xylit als Nahrungskohlenhydrat und seine Verträglichkeit. *Klin. Wschr.* 39, 446—448 (1961)
- Klingmüller, V.: Kontrolle und Regelung parenteraler Ernährung. Aus: Symposium über die parenterale Ernährung vom 21.—24. Februar 1962 in Kassel-Wilhelmshöhe. Erschienen in: *Melsunger Medizinische Pharmazeutische Mitteilungen aus Wissenschaft und Praxis, Sonderheft 1962*
- Kühnau, J.: Physiologisch-chemische Grundlagen der parenteralen Ernährung. Aus: Symposium über die parenterale Ernährung vom 21.—24. Februar 1962 in Kassel-Wilhelmshöhe. Erschienen in: *Melsunger Medizinische Pharmazeutische Mitteilungen aus Wissenschaft und Praxis, Sonderheft 1962*
- Leuthardt, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 14. Auflage, Walter de Gruyter und Co., Berlin 1959

- Lindenschmidt, Th. O.*: Chirurgische Betrachtungen zur Hypoproteinämie und Aminosäuretherapie. *Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie* 179, 463—480 (1949)
- Lindenschmidt, Th. O.*: Erkennung und Behandlung postoperativer Stoffwechselstörungen. *Wiener Med. Wschr.* 110, 931—938 (1960)
- Lindenschmidt, Th. O.*: Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie und ihre Auswirkungen auf chirurgisches Handeln. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958
- Madden, S. C., R. R. Woods, F. W. Shull and G. H. Whipple*: Amino acid mixtures effective parenterally for long continues plasma protein production. Casein digests compared. *J. Exper. Med.* 79, 607—624 (1944)
- Müting, D.*: Störungen im Eiweißstoffwechsel bei Lebererkrankungen. Aus: Symposium über die parenterale Ernährung vom 21.—24. Februar 1962 in Kassel-Wilhelmshöhe. Erschienen in: *Melsunger Medizinische Pharmazeutische Mitteilungen aus Wissenschaft und Praxis, Sonderheft 1962*
- Rehn, J.*: Untersuchungen zum postoperativen Verhalten der Aminosäuren. *Langenbecks Archiv klin. Chir.* 290, 466—482 (1959)
- Schettler, G. und W. Schwartzkopf*: Klinische Grundlagen der parenteralen Ernährung. Aus: Symposium über die parenterale Ernährung vom 21.—24. Februar 1962 in Kassel-Wilhelmshöhe. Erschienen in: *Melsunger Medizinische Pharmazeutische Mitteilungen aus Wissenschaft und Praxis, Sonderheft 1962*
- Schön, H.*: Klinische Untersuchungen über die intravenöse Fettzufuhr. Aus: Symposium über die parenterale Ernährung vom 21.—24. Februar 1962 in Kassel-Wilhelmshöhe. Erschienen in: *Melsunger Medizinische Pharmazeutische Mitteilungen aus Wissenschaft und Praxis, Sonderheft 1962*
- Schreier, K. und H. Karch*: Über den Einfluß von chirurgischen Eingriffen auf den Aminosäuren-Stoffwechsel. (Mit einer Untersuchung der phenylhydrazinpositiven Corticoide im Urin.) *Langenbecks Archiv und Dtsch. Zschr. Chir.* 280, 516—535 (1955)
- Schreier, K., und H. Plückthun*: Über die Aminosäuren. 1. Übersicht über ihren Stoffwechsel und ihre physiologische Bedeutung. 2. Bericht über Untersuchungen des Aminosäuregehaltes in Blut und Urin. *Zschr. Kinderhk.* 67, 480—511 (1950)
- Schreier, K., und H. G. Sattelberg*: Der Einfluß von Adrenocorticotropen Hormonen (ACTH) auf den Aminosäurestoffwechsel. *Klin. Wschr.* 29, 672—673 (1951)
- Schreier, K.* (unter Mitarbeit von cand. med. *H. G. Sattelberg*): Untersuchungen über den Aminosäurenstoffwechsel bei Erkrankungen der Leber. *Dtsch. Med. Wschr.* 76, 868—872 (1951)
- Shohl, A. T. and L. D. Blackfan*: Intravenous administration of crystalline amino acids to infants. *J. Nutrit.* 20, 305—316 (1940)
- Steinbereithner, K.*: Neue Möglichkeiten parenteraler Eiweißtherapie. *Wiener Klin. Wschr.* 6, 406—408 (1954)
- Waelsch, H., and H. K. Miller*: Relation of keto acid excretion to amino acid metabolism. *J. Biol. Chem.* 145, 1—9 (1942)

## Lebenslauf

Am 20. Dezember 1938 wurde ich, Margarete Frobenius, in Nürnberg geboren. Im September 1944 begann meine Schulzeit in der Volksschule in Weißenburg in Bayern. Nach vier Jahren wechselte ich in die Oberrealschule in Weißenburg über. Nach neun Klassen legte ich, im Juni 1958, das Abitur ab. Im November 1958 begann ich das Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilian-Universität in München. Im Oktober 1959 bestand ich das Vorphysikum. Nach fünf Studiensemestern legte ich das Physikum, im Februar 1961, ab. Am 9. Juni 1964 bestand ich das Medizinische Staatsexamen. Seit 1. Juli 1964 bin ich als Medizinalassistentin an der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik tätig.

Herrn Professor Holle danke ich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Privatdozenten Dr. W. Hart bin ich für die Mithilfe bei der Fragestellung und für die Anregungen zur Diskussion zu großem Dank verpflichtet. Herrn Dr. R. Lick danke ich herzlich für die Hilfe bei den technischen Problemen der Arbeit und bei der Literaturzusammenstellung.



Druck: Rudolf Goldschagg, Freiburg i. Br.